

**RELACIONES CUANTITATIVAS
ESTRUCTURA – ACTIVIDAD LARVICIDA DE COMPUESTOS NATURALES
EN *Aedes aegypti* VECTOR DEL VIRUS ZIKA**

**Laura Marcela Saavedra^{a*}, Gustavo Pablo Romanelli PhD^b,
Pablo Román Duchowicz PhD^{a*}**

^aInstituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA),
CONICET, UNLP, Diag. 113 y 64, C.C. 16, Sucursal 4,
1900 La Plata, Argentina.

^b Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas “Dr. J.J. Ronco”
(CINDECA), CONICET, UNLP, La Plata, Argentina.

Autor de correspondencia: Diag. 113 y 64, C.C. 16, Sucursal 4, 1900. E-mail:
laurasaa0913@gmail.com / pabloducho@gmail.com.

Palabras clave: Teoría QSAR * Actividad larvicida * *Aedes aegypti* * Virus Zika.

En los últimos años, la necesidad de reducir la dependencia del petróleo, ha promovido el uso de la biomasa vegetal no solo como fuente de energía, sino también de abundantes compuestos bioactivos, que poseen diversas propiedades organolépticas, físicoquímicas y biológicas de interés en el control de insectos como el mosquito *Aedes aegypti*, principal transmisor del virus Zika, la fiebre Chikungunya y el dengue. La posibilidad de contar con una metodología teórica simple para predecir la actividad larvicida de las moléculas, resulta una ventaja en el diseño racional de fitosanitarios basados en materiales renovables.

Se emplea la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR), para predecir la concentración letal media (CL₅₀) de 60 compuestos naturales, cuyos datos experimentales se obtienen de la literatura. La representación estructural se realiza a través del programa *Chemsketch*. Posteriormente, se calculan 15.254 descriptores moleculares mediante los programas de acceso libre PaDEL, Mold2 y EPI SuiteTM.

La relación descriptores-propiedad se establece a través del ‘método de reemplazo’, un novedoso algoritmo programado por nuestro grupo, que se basa en regresión lineal multivariable (MLR). La capacidad predictiva del modelo se define con un conjunto de moléculas de validación; además, se utilizan las técnicas de validación cruzada ‘dejar-uno-afuera’ (*loo*) y aleatorización-Y (*rand*). Todos los algoritmos usados en este trabajo son programados en Matlab y se encuentran a disposición del público.

Los estudios QSAR sobre moléculas de origen naturales con potencial larvicida son limitados. Solo el trabajo de Scotti *et al.* estableció modelos basados en los métodos de análisis de componentes principales (PCA) y regresión de mínimos cuadrados parciales (PLS), en un conjunto heterogéneo de 52 moléculas; donde el mejor modelo tiene valores aceptables de $R_{cal}^2 = 0,71$ y $R_{val}^2 = 0,62$.

Finalmente, en esta investigación se estableció un modelo QSAR para predecir la CL₅₀ de los metabolitos secundarios con buena precisión. Se obtuvieron parámetros estadísticos relevantes tanto en el conjunto de calibración $R_{cal}^2 =$

0,84 y $S_{cal} = 0,20$, como en el de validación $R_{val}^2 = 0,92$ y $S_{val} = 0,23$; de esta forma se comprueba el poder predictivo del modelo, ya que correlaciona satisfactoriamente la propiedad larvícida de las moléculas estudiadas. Estos resultados constituyen un primer paso computacional necesario en el diseño racional de nuevos fitosanitarios de origen vegetal, menos tóxicos en humanos y animales.

1. Introducción

Los insectos de orden *Diptera* están catalogados como importantes vectores de diversas enfermedades endémicas a nivel mundial. El mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: *Culicidae*), es el principal transmisor del dengue, la fiebre Chikungunya y recientemente el virus Zika, [1] flavivirus que se ha propagado en más de 42 países. Acorde con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se le atribuyen casos de microcefalia, el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y malformaciones del sistema nervioso central (SNC), en neonatos [2] [3].

Diferentes métodos de control son implementados frente a los mosquitos. Los organofosforados fention, clorpirifos y temefos, se usan como larvicidas e inhibidores del crecimiento; sin embargo, generan efectos adversos en los ecosistemas y en organismos que no son el objetivo [4]. La necesidad de encontrar nuevas moléculas capaces de actuar sobre los artrópodos, ha encaminado la atención de los investigadores al uso de la biomasa vegetal no sólo como fuente de energía, sino también como fuente de productos de química fina. En particular, los aceites esenciales y extractos de plantas, al ser mezclas complejas de metabolitos secundarios poseen diversas propiedades organolépticas, físicoquímicas y biológicas sobresalientes [5].

No obstante, la búsqueda de agentes con propiedades larvicidas es abrumadora y de alto costo. Por ello, la posibilidad de disponer de una metodología teórica simple para predecir las propiedades de las moléculas, resulta de interés en el diseño racional de nuevos fitosanitarios basados en materiales renovables, [6].

La teoría de las relaciones cuantitativas estructura – actividad (QSAR), [7] es pionera en la predicción de propiedades biológicas de las moléculas. La base fundamental del estudio QSAR, es que la actividad biológica de un compuesto químico es completamente determinada por su estructura molecular, cuya representación cuantitativa se establece a través de los descriptores moleculares, lo cuales se calculan con programas disponibles comercialmente o de acceso libre. Con esto, resulta viable obtener alguna información sobre el mecanismo de acción que conduce al efecto biológico final [8].

En el presente trabajo, se realiza la predicción de la actividad larvícida, expresada en concentración letal media (CL_{50}) de 60 metabolitos secundarios con pocos valores experimentales disponibles. Por lo tanto, el método lineal es la mejor técnica estadística, ya que usa un número reducido de parámetros de optimización para la construcción del modelo. Se utiliza el ‘método de reemplazo’ (RM), algoritmo basado en regresión lineal multivariantes (RLM), [9] que selecciona un número reducido de descriptores moleculares a partir de miles de ellos. Esta novedosa técnica ha sido un éxito en la selección de una

descripción estructural relevante para los modelos QSAR con alta capacidad predictiva [10-12].

2. Materiales y Métodos

2.1 Datos experimentales

Los datos de la actividad larvicia (CL_{50}) del conjunto de metabolitos secundarios se obtuvieron de la literatura. [13-16]. Los valores se convirtieron a escala logarítmica ($CL_{50} = \log_{10} CL_{50}$) para la realización del modelo. El conjunto molecular en estudio presenta estructuras heterogéneas de terpenos, fenilpropanoides, cetonas y compuestos oxigenados (Figura 1).

2.2 Representación estructural y cálculo de descriptores moleculares

La digitalización de la estructura se realiza con el programa gratuito *ACDLabs Chemsketch* [17]. El conjunto de descriptores numéricos para cada compuesto se obtuvo a partir de tres programas de cálculo de descriptores moleculares de libre acceso y que no requirieron el refinamiento de las geometrías. El programa PaDEL Versión 2.20, [18] calcula 14.464 descriptores, que incluyen 663 descriptores de tipo 1D – 2D y 12 tipos de ‘descriptores indicadores’. Además, con el programa Mold2 versión 2.0, [19] se calcularon 779 descriptores que codifican bidimensionalmente la información de la estructura química. Asimismo, se añadieron descriptores semiempíricos del programa EPI Suite™, [20] tales como, logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua ($\log K_{ow}$) o estimación de la toxicidad aguda y crónica en organismos acuáticos, terrestres y algas verdes (ECOSAR). Por consiguiente, se incluyó un total de 15.254 descriptores no conformacionales en este estudio. De esta forma, se examinaron vías de información sobre las características estructurales más relevantes para la propiedad.

2.3 Selección de los descriptores moleculares con regresión lineal multivariable (RLM)

Se emplea el RM [9], un novedoso algoritmo de optimización eficiente que genera modelos de regresión lineal en el conjunto de calibración mediante un conjunto que tiene $D=15254$ descriptores, para un óptimo subconjunto con d descriptores (donde $d \ll D$) con valores más bajos de la desviación estándar (S_{cal}) o de la raíz cuadrada del error cuadrático medio ($RMSE_{cal}$). La calidad de los resultados conseguidos con esta técnica es comparable con los resultados que se obtienen mediante la realización de una exacta combinatoria de búsqueda completa (FS) de descriptores moleculares, aunque, por supuesto, requiere menos trabajo computacional. Todos los algoritmos utilizados fueron programados en Matlab por nuestro grupo y se encuentran a disposición del público [21].

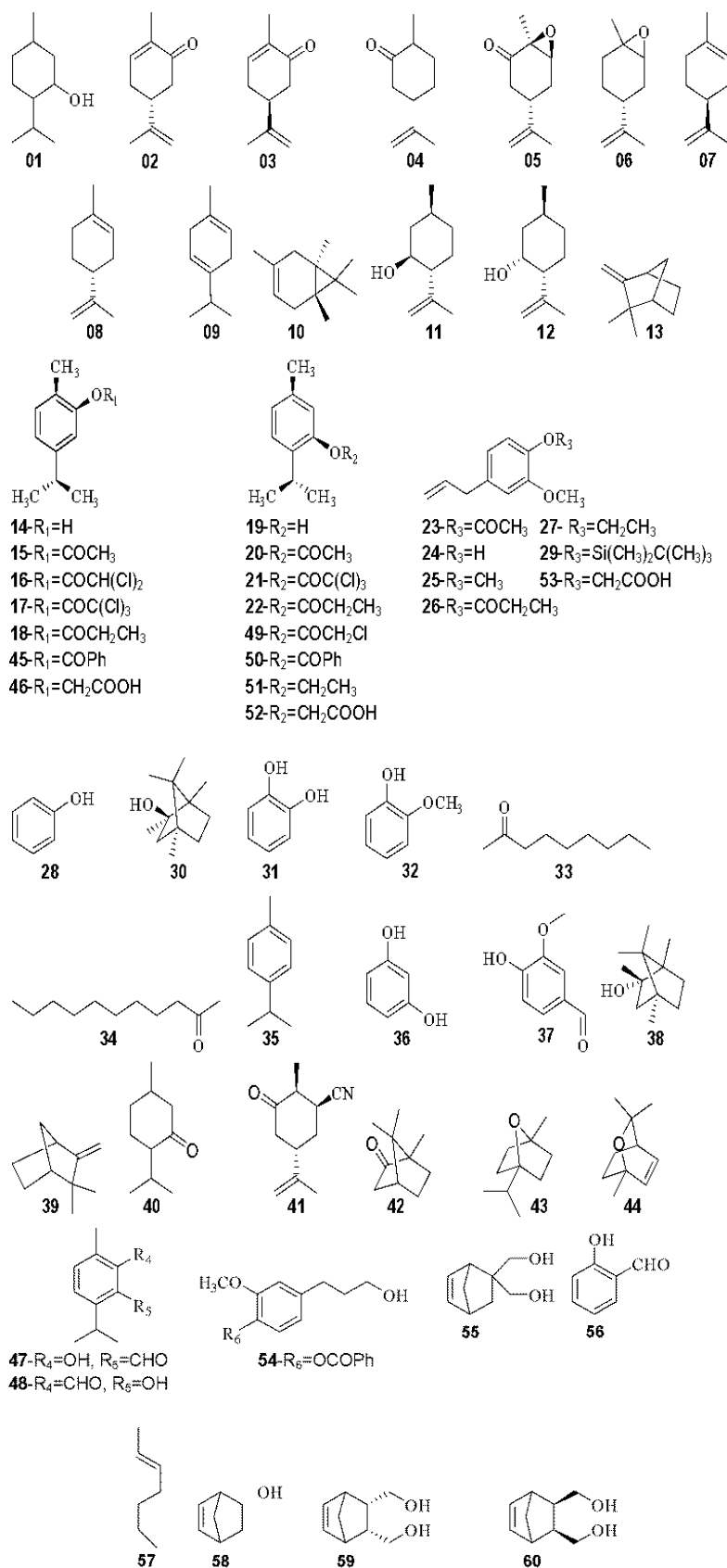


Figura 1. Estructuras moleculares de los compuestos con actividad larvica sobre *A. aegypti* L. disponibles en la literatura.

2.4 Validación interna y externa del modelo QSAR

Para el desarrollo del modelo QSAR, se divide el conjunto molecular N en un conjunto de calibración N_{cal} y uno de validación N_{val} por medio del 'método de subconjuntos balanceados' (BSM) propuesto por nuestro grupo [22] y que se basa en la técnica de análisis de agrupamientos k-medias (k-MCA) implementado en Matlab [21].

Se realizó la validación teórica del modelo mediante la técnica de validación cruzada 'dejar uno afuera' (*loo*): [23], que mide a partir de los parámetros R_{loo}^2 y S_{loo} la estabilidad del modelo en la inclusión o exclusión de las moléculas; y postula que $R_{loo}^2 > 0.5$ para considera un modelo valido. Para determinar la capacidad predictiva del modelo se utiliza una validación externa con un conjunto de moléculas de prueba N_{val} . Además, se emplea el parámetro de validación aleatorización-Y, con el fin de verificar si el modelo es robusto. Esta técnica consiste en la aleatorización de los valores experimentales de la propiedad, de tal forma que no correspondan a los respectivos compuestos. Después de analizar 100 000 casos de aleatorización-Y y la desviación estándar obtenida $S^{rand} > S_{cal}$; [24] de esta forma, se comprueba que el modelo no es el resultado de una correlación fortuita.

3. Resultados y discusión

En esta investigación, la actividad larvicida de 60 compuestos naturales es el objeto de estudio para desarrollar de un modelo QSAR, basado en el método RLM, con la técnica de selección de descriptores RM. Para la construcción del modelo QSAR se postulan los conjuntos $N_{cal}=50$ moléculas y $N_{val}=10$ moléculas mediante el 'BSM'. Las mejores regresiones lineales se establecen con RM, que explora un conjunto de 15254 descriptores numéricos calculados por PaDEL, Mold2 y EPI SuiteTM. En el conjunto de descriptores se excluyeron descriptores con valores constantes o casi constantes y aquellos descriptores con al menos un valor ausente. De esta forma se obtiene un total de 1.750 descriptores linealmente independientes.

Se determinaron los modelos más representativos para $d=1-7$ descriptores moleculares (Tabla 1); en la selección del mejor modelo. Se consideraron parámetros estadísticos, tales como el coeficiente de correlación al cuadrado (R^2), la desviación estándar (S) y el coeficiente de correlación al cuadrado máximo entre pares de descriptores (R_{ijmax}^2).

Tabla 1. Modelos QSAR más representativos para $d=1 - 7$ descriptores moleculares de 60 compuestos naturales en estudio.

d	R_{cal}^2	S_{cal}	R_{val}^2	S_{val}	$R_{ij\max}^2$	Descriptores Moleculares
1	0,42	0,36	0,71	0,31	0	CATS2D_05_LL
2	0,67	0,27	0,87	0,21	0,06	X5v, BLTF96
3	0,78	0,22	0,92	0,20	0,40	X4v, MATS5e, BLTF96
4	0,82	0,20	0,91	0,22	0,40	X4sol, SpMAD_B(m), GATS7i, BLTF96
5	0,84	0,20	0,92	0,23	0,75	J_Dz(i), ATSC5s, JGI7, SpMax_2Bh(m), H-052
6	0,87	0,18	0,88	0,33	0,44	JGI3, Chi1_EA(bo), Eig08_EA(dm), CATS2D_08_DA, F10[C-C], BLTF96
7	0,90	0,16	0,88	0,37	0,48	ATS4p, MATS1m, nHCsat, MDEO-11, KRFP2, KRFP3682, log KowEPI

Se puede apreciar para S_{cal} una significativa variación dependiente del número de descriptores incluidos en el modelo. Asimismo, en R_{cal}^2 se evidencian valores relevantes a partir de $d=3$. Sin embargo, en el conjunto de validación, se observó que los modelos con $d=2 - 5$ descriptores resultaron elegibles; en el caso de los modelos $d= 1, 6$ y 7 exhibieron valores inaceptables de los parámetros estadísticos, que podrían haber llevado a predicciones equivocadas. En consecuencia, se estableció el modelo QSAR con $d=5$ descriptores numéricos con relevancia estadística en los conjuntos de calibración y validación. Además, representa satisfactoriamente una correlación cuantitativa de la actividad larvica CL_{50} por medio de la ecuación 1.

$$\log_{10}CL_{50} = 3,143 + 0,251 * SP - 6 + 0,297 * VP - 2 - 0,030 * TIC0 + 0,305 *$$

$$PubchemFP2 - 0,458 * \log KowEPI$$

(1)

$$N_{cal}=50, d=5, R_{cal}^2=0,84, S_{cal}=0,20, N_{cal}/d=10, F=45, R_{ij\max}^2=0,74, o(2,5S)=0,$$

$$R_{loo}^2=0,80, S_{loo}=0,22, S^{rand}=0,36$$

$$N_{val}=10, R_{val}^2=0,92, S_{val}=0,23$$

En esta ecuación N es el número de compuestos; F es el coeficiente de Fisher y $o(2,5S)$ expresa los compuestos con valores atípicos en el conjunto de calibración, con valor residual mayor que 2,5 veces S_{cal} .

Se definió la capacidad predictiva del modelo QSAR a partir de la técnica de validación externa con un conjunto de moléculas de validación (N_{val}); los porcentajes que explican la varianza son $R_{cal}^2=84\%$ y $R_{val}^2=92\%$, con valores de

$S_{cal}=0,20$ y $S_{val}=0,23$. Estos resultados permitieron evidenciar el poder predictivo del modelo, ya que correlacionó satisfactoriamente la propiedad larvica de las moléculas estudiadas.

Por otra parte, el error predictivo del modelo se midió a través de la técnica de validación cruzada 'dejar uno afuera' (*loo*). De allí, se obtuvieron $R_{loo}^2=0,80$ y $S_{loo}=0,22$; por lo tanto, el modelo QSAR se predice bien y su deterioro es mínimo al excluir un compuesto por vez. Por medio del procedimiento de aleatorización-Y se demostró que $S_{cal} < S^{rand}$ (0.36), por ello, correspondió con una verdadera relación estructura-actividad. Además, se comprobó que la ecuación 1, cumple con los criterios de validación sugeridos por Golbraikh y Tropsha, [25] para asegurar la capacidad de predicción (Tabla 1).

Los descriptores independientes de la conformación incluidos en la ecuación 1, son de cuatros diferentes clases. Un par de descriptores de recorrido Chi calculados con PaDEL, $SP - 6$ y $VP - 2$, que indican camino simple de orden 6 y media de trayectoria de valencia de orden 2, respectivamente. Además, el descriptor $TICO$ corresponde al índice del contenido total de información (simetría entorno al orden 0). [26] El 'descriptor indicador' *PubchemFP2*, representa la presencia de átomos individuales representados por su símbolo (16 *H*). Se vincula el descriptor semiempírico, logaritmo del coeficiente de partición octanol/agua ($\log KowEPI$) calculado con EPI SuiteTM [20]. A partir de una matriz de correlación de descriptores del modelo (Tabla 2S), se evidencia la ausencia de altas correlaciones entre ellos.

Un gráfico para predecir la CL_{50} como una función de los valores experimentales de los conjuntos de calibración y validación es previsto (Fig. 1). El análisis de residuales reveló la tendencia a seguir un patrón al azar alrededor de la línea del cero, lo que sugiere el cumplimiento de la hipótesis de la técnica RLM (Fig. 2).

Finalmente, se evidenció que las moléculas 7 y 8 presentaban toxicidad aguda sobresaliente sobre larvas de *A. aegypti* (Tabla 3) en concentraciones menores de 30 $\mu\text{g/mL}$ ($\log_{10}<1.5$); además, los compuestos 19, 21, 49 y 54 mostraron actividad larvica relevante con $CL_{50}<50 \mu\text{g/mL}$ ($\log_{10}<1.7$). Estos resultados componen un primer paso computacional necesario en el diseño racional de nuevos fitosanitarios efectivos, inocuos y biodegradables.

Asimismo, la característica más interesante del modelo QSAR, es que el comportamiento de cualquier molécula nueva o hipotética se puede predecir mediante la ecuación matemática. Por esto resulta una valiosa herramienta en el estudio de agentes naturales con potencial tóxico en insectos.

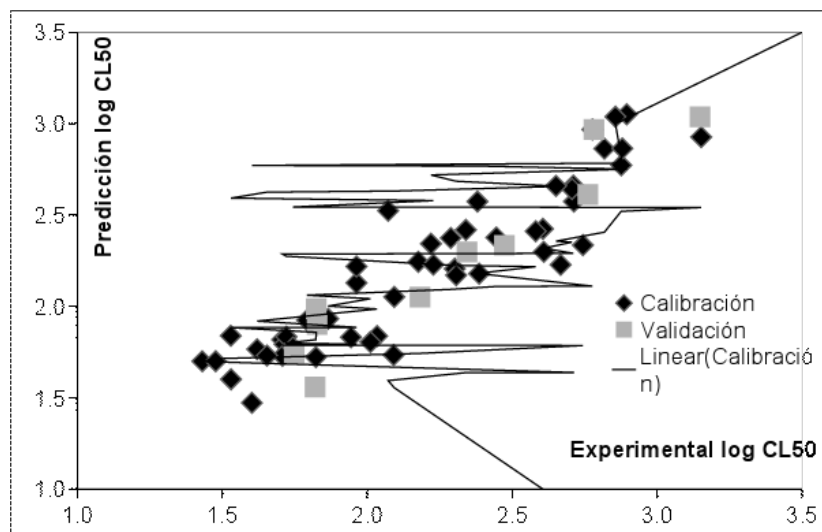


Figura 1. Correlación de la actividad larvica CL₅₀ experimental y de predicción de 60 compuestos en estudio.

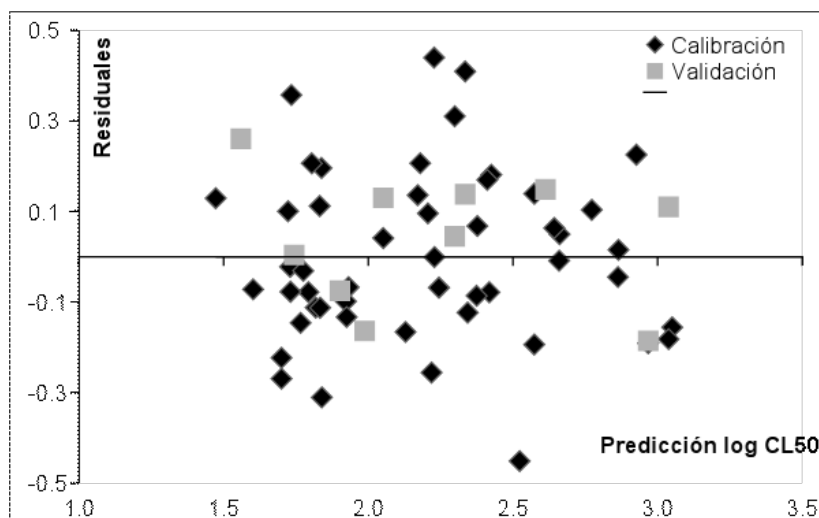


Figura 2. Residuales de CL₅₀ exp-pred y los valores de predicción obtenidos mediante la Ecuación 1.

4. Conclusiones

Se desarrolla un modelo QSAR apropiado para predecir la actividad larvica de 60 compuestos naturales sobre el *A. aegypti*, importante vector de diversos flavivirus que afectan la salud pública en América Latina y el Caribe. En este trabajo se establece un modelo matemático a partir de 15.254 descriptores moleculares independientes de la conformación que se correlacionan satisfactoriamente con los datos experimentales de los compuestos. Los resultados obtenidos con el 'método de reemplazo' basado en la técnica de RLM, mostraron parámetros estadísticos relevantes en los conjuntos de calibración y validación; de esta forma se corrobora la veracidad y solides del modelo. La calidad del modelo QSAR, logra superar a los modelos reportados previamente por Scotti, et al, donde el mejor de ellos exhiben parámetros aceptables de $R_{cal}^2 = 0,71$, $R_{loo}^2 = 0,67$ y $R_{val}^2 = 0,62$.

Agradecimientos

LMS agradece al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por la beca doctoral. PRD agradece el apoyo financiero otorgado por CONICET mediante el proyecto PIP11220100100151 y al Ministerio de Ciencia y Tecnológica e Innovación Productiva (MinCyT) por facilitar el acceso a la bibliografía. GPR y PRD pertenecen a la carrera del investigador científico de CONICET.

Material Suplementario

Tabla 1. Parámetros de validación externa recomendados por Golbraikh y Tropsha [25] que aseguran la capacidad predictiva del modelo QSAR.

Modelo QSAR	R_{val}^2	k	R_0^2	$1 - R_0^2/R_{val}^2$	k'	$R_0'^2$	$1 - R_0'^2/R_{val}^2$	R_m^2
Eq. 1	0,91	1,01	0,91	0,005	0,98	0,91	2,34E-4	0,85

Donde se debe cumplir que:

$$R_{val} > 0,6$$

$$1 - R_0^2/R_{val}^2 < 0,1 \text{ o } 1 - R_0'^2/R_{val}^2 < 0,1$$

$$0,85 \leq k \leq 1,15 \text{ o } 0,85 \leq k' \leq 1,15$$

$$R_m^2 > 0,5$$

Tabla 2. Matriz de correlación de los descriptores moleculares calculados por PaDEL, Mold2 y EPI Suite™ incluidos en la ecuación 1.

	'SP-6'	'VP-2'	'TIC0'	'PubchemFP2'	'log KowEPI'
'SP-6'	1	0,40	0,74	0,09	0,23
'VP-2'		1	0,51	0,15	0,45
'TIC0'			1	0,05	0,24
'PubchemFP2'				1	0,12
'log KowEPI'					1

Tabla 3S. Valores de la actividad larvicida $\log_{10}CL_{50}$ experimental y calculada por la ecuación 1 de los compuestos evaluados sobre *A. aegypti*.

molécula	$\log_{10}CL_{50}$ ($\mu\text{g/mL}$) experimental	$\log_{10}CL_{50}$ ($\mu\text{g/mL}$) predicción	Residuales
1	2,61	2,42	0,18
2	2,18	2,05	0,13
3	2,09	2,05	0,04
4	2,07	2,52	-0,45
5	2,34	2,42	-0,08
6	2,71	2,57	0,14
7	1,43	1,70	-0,27
8	1,48	170	-0,22
9	1,75	1,74	0,00
10	2,18	2,24	-0,07
11	2,47	2,33	0,14
12	2,74	2,33	0,41
13	2,34	2,30	0,05
14	1,71	1,82	-0,11
15	1,96	2,13	-0,17
16	1,72	1,79	-0,08
17	1,82	1,72	0,10
18	1,2	1,92	-0,10
19	1,53	1,84	-0,31
20	1,96	2,22	-0,26
21	1,62	1,77	-0,15
22	1,82	1,99	-0,16
23	2,03	1,84	0,20
24	1,87	1,93	-0,07
25	2,01	1,80	0,21
26	1,79	1,93	-0,13
27	1,83	1,90	-0,07

Tabla 3S. (Cont.)

28	2,29	2,37	-0,09
29	2,45	2,38	0,07
30	2,78	2,97	-0,19
31	2,38	2,57	-0,19
32	2,58	2,41	0,17
33	2,30	2,21	0,10
34	1,72	1,83	-0,11
35	1,71	1,73	-0,02
36	2,76	2,61	0,15
37	2,71	2,66	0,05
38	2,78	2,97	-0,19
39	2,61	2,30	0,31
40	2,71	2,64	0,06
41	2,65	2,66	-0,01
42	2,82	2,86	-0,04
43	2,88	2,77	0,10
44	3,15	2,93	0,23
45	1,74	1,78	-0,03
46	2,23	2,23	0,00
47	1,82	1,56	0,26
48	1,53	1,60	-0,07
49	1,65	1,73	-0,08
50	1,94	1,83	0,11
51	2,09	1,73	0,36
52	2,67	2,23	0,44
53	2,31	2,17	0,14
54	2,22	2,34	-0,12
55	2,90	3,05	-0,16
56	2,39	2,18	0,21

Tabla 3S. (Cont.)

57	1,60	1,47	0,13
58	2,88	2,86	0,02
59	3,15	3,04	0,11
60	2,86	3,04	-0,18

Referencias bibliográficas

- [1] Bandyopadhyay P, *et al.* Bioorg Med Chem Lett 2014; 24: 2.934-39.
- [2] Pan American Health Organization / World Health Organization. Timeline of the emergence of Zika virus in the Americas, Abril de 2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2016.
- [3] Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica, 29 de julio de 2016, Washington, D.C. OPS/OMS. 2016.
- [4] World Health Organization. Handbook for integrated vector management. WHO Press, World Health Organization, Geneva, 2012.
- [5] Kim, M. G. *et al.* J. Agric. Food Chem 2013; 61: 10.741-45.
- [6] Paluch, G. *et al.* J. Agric. Food Chem 2009; 57: 7.618–25.
- [7] Hansch, C.; *et al.* Exploring QSAR, Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, American Chemical Society. Ed. Washington, DC, 1995.
- [8] Duchowicz PR. *et al.* Sci Tot Environ 2009; 408: 277–85.
- [9] Duchowicz PR *et al.* MATCH Commun Math Comput Chem 2005; 55: 79–92.
- [10] Duchowicz PR *et al.* Food Chem 2013; 140: 210–16.
- [11] Wong KY. *et al.* J. Biomed Sci 2014; 21: 84-92.
- [12] Saavedra LM. *et al.* Ecotox Environ Safe 2015; 122: 521-7.
- [13] Scotti L. *et al.* Med Chem 2014; 10: 201-10.
- [14] Santos SRL, *et al.* Vector-Borne Zoonotic Dis 2010; 10: 1.049-54.
- [15] Santos SRL. *et al.* Chemosphere 2011; 84: 150–3.
- [16] Barbosa JDF *et al.* Pest Manag Sci 2012; 68: 1.478-83.
- [17] ACD/ChemSketch. www.acdlabs.com, 2016.
- [18] Yap CW. J Comput Chem 2011; 32: 1.466-74.
- [19] Hong H, *et al.* J Chem Inf Model 2012; 48: 1.337–44.
- [20] US EPA. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. 2016.
- [21] Matlab 7.0. Masachussetts, USA: The MathWorks, Inc., <http://www.mathworks.com>.
- [22] Rojas C, *et al.* Chemometrics Intell. Lab Syst 2015; 140: 126–32.
- [23] Golbraikh A, *et al.* J Mol Graph Model 2002; 20: 269–76.
- [24] Rücker C, *et al.* J Chem Inf Model 2007; 47: 2.345-57.
- [25] Golbraikh A, *et al.* J Comput Aided Mol Des 2003; 17: 241-53.

[26] Todeschini R, *et al.* Molecular descriptors for chemoinformatics. Weinheim: Wiley VCH, 2009, p. 408-11.

RELEVAMIENTO DE ÁCAROS MESOSTIGMATA
***Gallus gallus domesticus* (L, 1758) (Aves: Galliformes)**
EN GALLINAS PONEDORAS DE "EL PELIGRO" Y LOS HORNOS,
PARTIDO DE LA PLATA
V Corbalán¹, F. Barteleme¹, M. Lareschi¹, E. Benavidez², H. Luchetti³,
E. Del Barrio², N. Radman⁴.

¹ Centro de Estudios Parasitológicos y de Vectores
(CEPAVE. CONICET-UNLP). Laboratorio de Ectoparásitos.

² Cátedra de producción aviar. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLP.

³ Médico veterinario independiente.

⁴ Laboratorio de parasitosis humanas y zoonosis parasitarias.
Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLP.
corbalanvaleria15@gmail.com

Introducción

Los ácaros Mesostigmata: *Ornithonyssus* spp. (Macronyssidae) y *Dermanyssus gallinae* (Dermanyssidae) son ectoparásitos hematófagos obligados, habituales en la avicultura comercial en diferentes áreas geográficas. Estos ácaros realizan una potente acción hematofágica sobre sus hospedadores, con manifestaciones de intenso prurito, ocasionando importantes pérdidas económicas debido a una alta disminución de la postura. Además, ambos son descritos como vectores de enfermedades tanto para los animales (domésticos, sinantrópicos y silvestres) como para el hombre. En la Argentina se ha notificado la presencia de ambas familias de ácaros pero no se conocen con exactitud la distribución geográfica, datos ecológicos, ni las especies que más comúnmente se presentan en nuestro medio, datos de suma importancia para poder aplicar eficientes medidas de control.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue relevar la posible presencia de ambos géneros de ácaros en dos establecimientos intensivos de cría de aves ponedoras de huevos comerciales ubicados en el partido de La Plata, en las localidades de Los Hornos y El Peligro.

Materiales y métodos

Los muestreos fueron realizados en los meses de junio-julio del 2017. En el establecimiento localizado en los Hornos se muestrearon un total de 124 animales (12.000 aves en la granja) alojados en jaulas tradicionales de 2 a 3 animales por jaula. En El Peligro se muestrearon 98 animales (de un total de